

Nazofarenks Kanserlerinde Kemoterapi

Chemotherapy in Nasopharyngeal Cancer

Dr. Ahmet DEMİRKAZIK, Dr. Filiz ÇAY ŞENLER
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Anabilim Dalı

GİRİŞ

Nazofarinks kanserli hastalarda kemoterapi sıklıkla uygulanmaktadır. 1990 öncesinde yalnızca nüks ya da metastatik nazofarinks kanserli hastalarda palyatif kemoterapi uygulamalarından bahsedilmekteydi. Son yıllarda yapılan çalışmalar, lokal ileri nazofarinks kanserli hastalarda radyoterapi (RT) ile eşzamanlı kemoterapi (KT) ve lokal RT'yi takiben adjuvan KT uygulamasının sağkalımı uzatacağını düşündürmekle birlikte, halen lokal ileri evrelerde indüksiyon (neoadjuvan) KT uygulamaları da yapılmaktadır. Bu yazıda, önce nüks ya da metastatik hastalardaki palyatif KT uygulamalarından, daha sonra da lokal ileri nazofarinks kanserli hastalarda KT uygulamalarından söz edilecektir.

NÜKS YA DA METASTATİK NAZOFARINKS KANSERLERİNDE KEMOTERAPİ

Nazofarinks kanserlerinde kombine KT rejimleri, tek ajanla yapılan tedavilere göre, yanıt oranları ve yanıt süresi yönünden daha üstündür. Bu hastalarda tedavinin amacı, hastalığa ilişkin semptomların kontrolü ve hastanın yaşam kalitesini artırmaktır. En etkili rejimlerden birisi sisplatin ve 24 saat 5-fluorourasil (5FU) infüzyonundan oluşan 5 günlük tedavidir. Bu kombinasyonla yüksek yanıt oranları (toplam yanıt %70, tam remisyon %27) gözlenmiştir. Sisplatin

ve 5-fluorourasilin etkinliğinin görülmesiyle, bu ilaçlara folinik asit, metotreksat, bleomisin, antrasiklin gibi etkili diğer ajanların eklenmesinden oluşan değişik kombinasyonlara ait faz II çalışmaların sonuçları bildirilmiştir. Toplam yanıt oranları %50-63 ve tam remisyon oranları ise %5-7 arasında bulunmuştur. Bu çalışmaları izleyen geniş randomize faz III araştırmalarda, hem tek ajanla kombine rejimler, hem de kombinasyonlar arasında karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda, tek başına ileri evre nazofarinks kanserinde sonuç bildirmek yerine, tüm ileri evre baş-boyun kanserlerindeki KT sonuçları yayınlanmaktadır. Bu çalışmalar incelendiğinde iki önemli sonuç dikkati çekmektedir: Birincisi, sisplatin ve 24 saatlik 5-fluorourasil infüzyonundan oluşan kombinasyonla faz II çalışmada elde edilen yüksek yanıt oranlarının, faz III çalışmalarda daha düşük olduğunun görülmesidir (toplam yanıt %70'den %30'lara inmiştir). İkinci sonuç ise, tüm tedavi yaklaşımlarının aslında sağkalım süreleri yönünden farklı olmadığıdır.

Taksanların da (paklitaksel ve dositaksel) tek başlarına veya kombinasyonlarda ileri evre baş-boyun kanserlerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu ilaçlar, henüz bu endikasyonda kullanım için ruhsatlı değildir.

Nüks ya da ileri evre baş-boyun kanserlerinde tedavinin amacının yaşamı uzatmak değil, sadece palyasyon sağlamak olabileceği unutulmamalıdır. Standart tedavide seçilecek en uygun yaklaşım ola-

Yazışma Adresi

Prof.Dr. Ahmet DEMİRKAZIK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Anabilim Dalı Samanpazarı / Ankara

rak, 1985 yılında yayınlanmış olan çalışmada olduğu gibi, sisplatin ve uzun infüzyonla verilen 5-fluorourasil kombinasyonu kabul edilmektedir.

Her tedavi siklusu öncesinde, subjektif yanıt açısından belirtiler sorgulanmalı ve fizik muayene ile hasta değerlendirmelidir. Ayrıca radyolojik değerlendirme, iki ya da üç kürde bir, genellikle bilgisayarlı tomografi kullanılarak yapılmalıdır.

NAZOFARİNKS KANSERLERİNDE NEOADJUVAN (İNDÜKSİYON) KEMOTERAPİ

Tümörün primer tedavisi (cerrahi ya da radyoterapi) öncesinde uygulanan tedaviye neoadjuvan (indüksiyon) kemoterapi denir. Neoadjuvan kemoterapi ile, tümörün boyutunu küçülterek lokal tedavinin etkinliğini artırmak, sistemik tedavinin erken başlaması ile uzak mikrometastazları azaltmak ve sağkalımı uzatmak, kemoterapi sonrasında bir çeşit "in vivo duyarlılık testi sonucu" elde etmek amaçlanmaktadır.

Bu araştırmalar için, evre III ya da IV ve daha önce hiç tedavi almamış hastalar seçilmiştir. Üç prospektif randomize çalışma, bu konudaki en önemli bilgileri vermektedir. Bu çalışmalarda hastaların yarısına doğrudan radyoterapi verilirken, diğer yarısına neoadjuvan kemoterapiden sonra RT uygulanmıştır. İlk randomize çalışma, "International Nasopharyngeal Cancer Study Group" tarafından yapılmış ve neoadjuvan kemoterapi olarak bleomisin, epirubisin, cisplatin uygulanmıştır. N2 ve N3 hastalıklı 339 hastanın alındığı bu çalışmada tüm yanıt %91 ve tam remisyon oranı ise %41 bulunmuştur. Altı yıllık hastaliksız yaşam oranı neoadjuvan grupta %41 iken diğer grupta %30 bulunmuştur. Sağkalım bilgisi vermek için ise hasta sayısı yeterli bulunmamıştır. İkinci randomize çalışma Chan ve arkadaşları tarafından 1988 ve 1991 yılları arasında yapılmıştır. Neoadjuvan tedavi olarak cisplatin ve uzun infüzyon fluorourasil kullanılmıştır. Neoadjuvan tedaviye toplam yanıt oranı %81 (tam remisyon %19) bulunmuştur. Median 60 aylık takipte iki kol arasında sağkalım veya hastaliksız yaşam süreleri farklı bulunmamıştır. Üçüncü randomize karşılaştırma ise "Asia-Oceania Clinical Oncology Association" tarafından yapılmış ve neoadjuvan tedavi olarak cisplatin, epirubisin kullanılmıştır. Randomizasyona 334 hastanın alındığı çalışmada 286'sı değerlendirilebilir bulunmuştur. Kemoterapiye tüm

yanıt oranı %84 (tam remisyon %18) bulunmuş fakat bu çalışmada da 3 yıllık sağkalım oranları iki kol arasında farklı bulunmamıştır.

Sonuçta, günümüzde lokal ileri evre hastalıkta neoadjuvan kemoterapi ile sağlanan tam remisyon oranları %20 ve altındadır. En etkili tedavi olarak, sisplatin içeren kombinasyonlar saptanmıştır ve bunların içinde sisplatin+5-fluorourasil en sık kullanılan rejimdir. Ancak, çalışmaların tümünde hastaların yaşam süresinde uzama sağlanamadığı için rutin olarak kullanılmamalıdır.

NAZOFARİNKS KANSERLERİNDE EŞ ZAMANLI KEMORADYOTERAPİ

Lokal nükslerin azaltılması ve sağkalımın uzatılması amacıyla, baş boyun tümörlerinde KT ile eş zamanlı RT'nin etkisi 1976 yılından beri randomize çalışmalarla araştırılmaktadır. Bu konudaki ilk randomize çalışmada RT ile eş zamanlı fluorourasil, daha sonraki bir çalışmada metotreksat uygulanmıştır. On - onbeş yıldan beri yapılan randomize çalışmalarda ise platinli (tek başına veya kombine) rejimler kullanılmıştır. Yapılan randomize çalışmaların bir tanesi dışında tümünde sağkalım avantajı bulunmuştur. Baş-boyun kanserlerinde 1990 yılında yayınlanan RTOG çalışmasında cisplatin ile eş zamanlı RT uygulanmış ve bu çalışmada nazofarenks kanserli 27 hasta içeren bir alt grupta %89 tam remisyon ve beş yıllık sağkalım %55 olarak bildirilmiştir. Daha sonra aynı araştırmacının düzenlediği randomize "intergroup" çalışmasında bir grup hastaya RT ile eş zamanlı cisplatin 100 mg/m² uygulanmış ve RT sonrası bu hastalara 3 kür cisplatin 80 mg/m² ve fluorourasil 1000 mg/m²/gün 24 saat infüzyon 4 gün uygulanması planlanmıştır. Diğer koldaki hastalara ise yalnız RT uygulanmıştır. Kemoradyoterapi grubundaki hastaların %63'üne RT ile eş zamanlı cisplatin verilebilmiş ve adjuvan cisplatin + 5FU tedavisi ise hastaların % 55'ine 3 kür olarak uygulanabilmiştir. Buna rağmen, 185 hastanın alındığı bu çalışmada 3 yıllık sağkalım oranları kemoradyoterapi grubunda %76 iken, RT grubunda %46 bulunmuştur. Nazofarenks kanserli hastalarda bu düzende yapılan ikinci çalışmaya 321 hasta alınmıştır. Burada kemoradyoterapi grubundaki hastalara KT ile eş zamanlı cisplatin 40 Mg/m² verilmiştir. ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2000'de sunulduğunda 2 yıllık hastaliksız yaşamın kemoradyote-

rapi grubu lehine (%78 vs %62) bulunduğu bildirilmiş olan bu çalışmanın, uzun dönem sonuçlarının bildirilmesi ve yayınlanması beklenmektedir.

NAZOFARİNK KANSERLERİNDE ADJUVAN KEMOTERAPİ

Adjuvan kemoterapi, uygun lokal tedavi ile (cerahi veya radyoterapi sonrası) klinik olarak tam remisyona giren hastalarda, mikroskobik artıkları yok ederek, hastalısız yaşam ve/veya sağkalımı uzatması amacıyla yapılan tedavidir. Adjuvan kemoterapinin etkisini araştırmak için yapılmış ilk randomize çalışmada vincristin, siklofosamid, doksorubisin kombinasyonu kullanılmıştır. Ancak, etkisiz ilaçlar kullanılmış olduğu için sağkalım avantajı gösterilememiştir. Ayrıca, nazofarinks kanserinde 1998 yılında yayınlanan ve yukarıda kemoradyoterapi bölü-

lümünde sözedilen faz III "Intergroup" çalışmasında, "kemoradyoterapi + adjuvan" kemoterapi kolunda sağkalım uzaması saptanmıştır. Ancak bu çalışmada, adjuvan kemoterapinin sağkalıma katkısının ne oranda olduğu bilinmemektedir.

BİYOLOJİK TEDAVİLER

Nüks ya da ileri evre baş-boyun kanserlerinde biyolojik yaklaşımların kullanılması düşüncesi, bu hastalarda hücrel immüniteye ilişkin bozuklukların saptanmış olmasına dayanır. Ancak, klinik çalışmalar interferon ya da interlökin-2'nin tek başlarına ya da kemoterapi ile kombine uygulanmalarının etkin olmadığını göstermiştir. Günümüzde epidermal büyüme faktörünü (EGFR) eksprese eden tümörler için, bu reseptöre karşı oluşturulmuş moleküllerin (iressa gibi) kullanımı araştırılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomised Intergroup Study. *J Clin Oncol* 16: 1310-1317, 1998.
2. Al-Sarraf M, Paak TP, Cooper JS, et al. Chemoradiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a Radiation Therapy Oncology Group study. *J Clin Oncol* 8: 1342-4, 1990.
3. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck cancer: final report of a randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:999-1004, 1996.
4. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 338:1798-804, 1998.
5. Catimel G, Verweij J, Mattijssen V, et al. Docetaxel (Taxotere): an active drug for the treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 5:533-43, 1994.
6. Chan ATC, Teo PML, Leung TWt, et al. A prospective randomized study of chemotherapy adjunctive to definitive radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33:569-74, 1995.
7. Chan ATC, Teo PML, Ngan RKC, et al. A phase III randomized trial comparing chemotherapy-radiotherapy with radiotherapy alone in locoregionally advanced carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19; 415a, 2000.
8. Chua DTT, Sham JUST, Choy D, et al. Preliminary report of the Asia-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patient with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 83:2270-5, 1998.
9. Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, et al. Randomised comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) versus cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin © in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III study off the EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *Ann Oncol* 5:521-6, 1994.
10. Davis S, Kessler W. Randomised comparison of cis-diamminedichloroplatinum versus cis-iamminedichloroplatinum, methotrexate, and bleomycin in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol* 3:57-9, 1979.
11. Drelichman A, Cummings G, Al-Sarraf M. A randomised trial of the combination of cis-platinum, oncovin, and bleomycin (COB) versus methotrexate in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 52:399-403, 1983.
12. Eisenberger M, Krasnov S, Ellenberg S, et al. A comparison of carboplatin plus methotrexate versus methotrexate alone in patients with recurrent and metastatic the head and neck cancer. *J Clin Oncol* 7:1341-5, 1989.
13. El-Guedari B. Final results of the VUMCA 1 randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy to Rt alone in undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17: 1482, 1998.
14. Forastiere A, Leong T, Murphy E, et al. A phase III trial of high dose paclitaxel+cisplatin+G-CSF versus low dose paclitaxel+cisplatin in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck.:an ECOG trial. *Proc ASCO* 16:311-9, 1997.
15. Forastiere A, Metch B, Schuller D, et al. Randomised comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A SWOG study. *J Clin Oncol* 10: 1245-51, 1992.

16. Gupta NK, Pointon RC, Wilkinson PM. A randomised clinical trial to contrast radiotherapy with radiotherapy and methotrexate given synchronously in head and neck cancer. *Clin Radiol* 38:575-81, 1987.
17. Jacobs J, Meyers F, Hendrickson C, et al. A randomised phase III study of cisplatin with or without methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 52:1563-9, 1983.
18. Jacobs J, Lyman G, Velez-Garcia E, et al. A phase III randomised study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 10:257-63, 1992.
19. Kish J, Weaver A, Jacobs J, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil infusion in patients with recurrent and disseminated epidermoid cancer of the head and neck. *Cancer* 53:1819-24, 1984.
20. Lo TC, Wiley AL Jr, Ansfield FJ, et al. Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: a randomised study. *Am J Roentgenol* 126:229-35, 1976.
21. Merlano M, Benasso M, Corvo R, et al. Five-year update of a randomised trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Natl Cancer Inst* 88:583-90, 1996.
22. Rooney M, Kish J, Jacobs J, et al. Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120 hour 5-FU infusion and cisplatin. *Cancer* 55:1123-30, 1985.
23. Rossi A, Molinari R, Borachi P, et al. Adjuvan chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in loco-regional nasopharyngeal cancer: result of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 10:1401-5, 1988.
24. Vogl S, Schoenfeld D, Kaplan B, et al. A randomised prospective comparison of methotrexate with a combination of cisplatin, methotrexate, and bleomycin in head and neck cancer. *Cancer* 56:432-42, 1985.
25. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomised multicenter study. *J Clin Oncol* 16:1318-24, 1998.
26. Williams S, Velez-Garcia E, Essessee I, et al. Chemotherapy for head and neck cancer : comparison cisplatin+vinblastin+ bleomycin versus methotrexate. *Cancer* 57:18-23, 1986.